Lane Medical Library

Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. H. Dennig)

Ueber Symptomatik und Behandlung der Grippe

STANFORD UNIVERSITY
JUL
25
1939
LIBRARY

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Anneliese Plumpe

aus Essen/Ruhr

Tag der Promotion: 19. 12. 1938

Druck: Karl und Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 458

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr Siebeck.

Referent: Prof. Dr. Dennig

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154014_0260

Wohl keine andere Infektionskrankheit neigt so ausgesprochen zur Periodizität und Pandemie wie die Grippe. Sie hat damit schon oft Gelegenheit gegeben, ihre Aetiologie zu klären, den charakteristischen Verlauf zu beobachten und daraus folgernd die Therapie festzulegen. Trotzdem stand man im Winter 1936/37 noch vor sehr vielen ungelösten Fragen.. Zwischen der pandemischen Form, wie sie 1918 wütete, und den sporadischen Fällen, bei denen meistens die Differentialdiagnose: Grippeinfekt oder einfacher unspezifischer Katarrh offenbleiben muß, finden sich leichter verlaufende Epidemien, wie die hier beschriebene. Nicht nur Schwere und Ausgang der Krankheit ändern sich, auch die einzelnen Symptome treten verschieden gehäuft und kombiniert auf.

1936/37 war in Berlin wieder eine recht starke Grippeepidemie, deren Besonderheiten wir im Folgenden mitteilen. Wir schließen uns an die Mitteilung an, die Dennig im Anfang der Epidemie machte. Weiterhin versuchten wir zu prüfen, ob eine bestimmte medikamentöse Behandlung, nämlich die Chiningabe, imstande ist, die Grippeerkrankung zu beeinflussen.

I. Symptome.

Wir hatten Gelegenheit, an 322 Grippekranken Erfahrungen zu sammeln. Es handelte sich in 149 Fällen um eine Grippe, die wir auf Grund des klinischen Bildes und Verlaufs als leicht bezeichneten. Wir möchten hier absichtlich den Ausdruck „kompliziert" und „unkompliziert" vermeiden, da sich im einzelnen Fall schwer entscheiden läßt, was noch „reine Grippe" und was bereits „Komplikation" ist.

Die Symptome dieser 149 Kranken waren ziemlich konstant und zeigten folgende prozentuale Verteilung:

Kopfschmerzen:	49 %
Bronchitis:	49 %
Halsschmerzen:	46 %
Reizhusten:	36 %
Gliederschmerzen:	31 %
Schnupfen:	22 %
Conjunktivitis:	15 %
Herpes:	5 %

Unter diesen Beschwerden standen Kopfschmerzen an erster Stelle; sie fanden sich bei 49 % unserer Kranken. Wie typisch dieses Symptom für die Grippe ist, geht daraus hervor, daß die medizinische Geschichtsforschung die im Mittelalter beschriebene „Cephalgia contagiosa" für identisch mit unserer heutigen Grippe hält. Teilweise traten die Kopfschmerzen als unerträgliches Druckgefühl auf, von anderen wurden sie als Benommensein geschildert. Meist betrafen sie den ganzen Kopf. Eine bestimmte Lokalisation, etwa Stirn- oder Halbseitenschmerz, wurde nicht angegeben. Die Dauer der Schmerzen war verschieden, aber im allgemeinen ließen sie zugleich mit dem Rückgang des Fiebers nach. Nur in vier Fällen hielten die Beschwerden auch nach der Entfieberung noch einige Tage an, ohne daß ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Komplikation bestand.

Während Dennig noch zu Anfang der Epidemie berichten konnte, daß bisher eine echte Bronchitis selten war, so stellte sich im weiteren Verlauf der Epidemie doch ein relativ hoher Prozentsatz an Bronchitiden heraus. Sie entwickelten sich mit teils schleimigem, teils schleimigeitrigem Auswurf in 49 %.. Bakteriologisch wurden bald Influenzabazillen und Pneumokokken allein, bald zusammen gefunden, manchmal auch Streptokokken mit Pneumokokken.

Fast ebenso häufig waren „Halsschmerzen" (46 %) in verschiedener Stärke, von leichtem „Kratzen und Brennen" bis zu sehr quälendem Wundgefühl, das nicht nur in den Rachenraum, sondern auch dem Verlauf der Trachea

entsprechend hinter das Brustbein bis in den Rücken lokalisiert wurde. Gerade für den Beginn der Grippe waren die als „Kratzen" bezeichneten Beschwerden besonders typisch. Diese Beobachtung machten wir vor allem bei Kranken, die sich während der Gripeepidemie anderer Erkrankungen wegen in stationärer Behandlung befanden und sich nun genau auf etwaige alarmierende Zeichen einer zusätzlichen Grippeinfektion beobachteten. Bei der Untersuchung fanden wir schon am ersten Krankheitstag Rötung und Schwellung der Rachenschleimhaut, des weichen Gaumens und des Zäpfchens, mit scharfer Absetzung gegen den harten Gaumen. Das Auftreten kleiner und kleinster Bläschen im Bereich des Gaumenenanthems, das bei der Epidemie 1933 in der Grazer Klinik beobachtet wurde, konnten wir nicht finden.

Erreichte die Pharyngitis und Tracheitis höhere Grade, so hatten die Kranken über einen meistens sehr hartnäckigen und quälenden trockenen Husten zu klagen. (36 %). Dieser Reizhusten war nur durch entsprechende symptomatische Behandlung zu bekämpfen und reichte in sieben Fällen noch 8—10 Tage in die Rekonvaleszenz hinein.

Ein weiteres Hauptsymptom waren die Gliederschmerzen (31 %), die oft sehr intensiv und nur zu Beginn der Erkrankung vorhanden waren. Eine eindeutige Erklärung für diese Erscheinung ist bis heute noch nicht bekannt. Die übrigen Teile des Bewegungsapparates wurden bei dieser Epidemie weit weniger in Mitleidenschaft gezogen. Knochenerkrankungen kamen nicht vor. Wir sahen zweimal eine Beteiligung nur eines Gelenks:

Es handelte sich bei einer 32-jährigen Kranken um eine Schmerzhaftigkeit des rechten Schultergelenks, die am 11. Krankheitstage auftrat, als die sonst leicht verlaufende Grippe im Abklingen war.

Ein 27-jähriger Kranker gab den Schmerz im linken Kniegelenk an.

Bei beiden war außer einer Schmerzhaftigkeit objektiv keine pathologische Veränderung nachweisbar. Die Gelenkbeschwerden hielten im 1. Fall 10 Tage und im 2. Fall 5 Tage an.

Obwohl die Grippe eine Infektionskrankheit ist, die sich vorzüglich in der Erkrankung des Respirationstraktus äußert, fehlte eine stärkere Beteiligung der Nasenschleimhaut. Nur 22 % der Kranken hatten einen Schnupfen, der aber in keinem Fall sehr stark oder langanhaltend war, außer wenn es zu einer Nebenhöhlenaffektion gekommen war.

Wer Gelegenheit hatte, viele frische Grippeinfektionen zu sehen, dem fiel auf, daß die Augen der Kranken einen eigentümlich feuchten Glanz hatten. Es handelte sich dabei um eine Konjunktivitis leichten Grades, die besonders als Initialsymptom zu bewerten ist. Wir fanden eine Bindehautbeteiligung in 15 % der Fälle.

Ein Herpes war bei den leichten Grippeerkrankungen in 5 % vorhanden.

Die Angina, eine Nebenhöhlenentzündung, Otitis media und Parotitis spielten in dieser Epidemie keine wesentliche Rolle.

Neben der leichten oder reinen Form, wie sie bei den 149 Kranken, über die oben berichtet wurde, auftrat, sahen wir schwere Erscheinungen an den Atmungs- und Kreislauforganen bei 77 Patienten. Hierdurch hat die Grippe ja stets die größten Opfer gefordert. Zahlen, wie sie von Hunziker und Jenny angegeben werden, daß in der Schweiz 1918 die Tosedfälle in 98 %, 1921 sogar in 100 % der Fälle durch Pneumonie verursacht wurden, weisen eindeutig darauf hin. Bei der hier beschriebenen Epidemie von 1936/37 gibt Kahlstorf für die Königsberger Grippepneumonien 36,2 % Mortalität an. Wir kamen auf 58,4 %, wobei zu betonen ist, daß 44 %, nämlich 20 Kranke, über 60 Jahre alt waren. Von unseren 77 Patienten, die eine Lungenbeteiligung aufwiesen, handelte es sich bei 74 Fällen um eine Bronchopneumonie; dreimal hat sich in tabula neben den bronchopneumonischen Herden das Bild einer Lobärpneumonie gezeigt. Klinisch waren die beiden Formen nicht zu unterscheiden.

Im allgemeinen sollen die Pneumonien vier bis sechs Tage nach Beginn der Grippe auftreten. Wann es in unseren Fällen zur Ausbildung einer Lungenbeteiligung kam, können wir nicht mit Bestimmtheit sagen, da alle Pneumonien schon bei der Krankenhausaufnahme bestanden. Die Dauer der Grippepneumonien war sehr verschieden.. So kamen Heilungen schon nach 10 bis 15 Tagen vor; in einigen Fällen erstreckte sich der Prozeß über sechs bis acht Wochen.

Die Beschaffenheit des Sputums war oft nur schleimig-eitrig. Blutige Beimengungen, wie sie auf Grund der bei der Grippe bekannten hämorrhagischen Diathese in früheren Epidemien beschrieben wurden, waren selten.

Der Tod erfolgte meistens zwischen dem 10. bis 15. Tag. Auch wir können, wie Kahlstorf, von einem Frühtodesfall berichten, bei dem die Lungenbeteiligung blitzartig auftritt und in wenigen Stunden zu Tode führt.

Von den leichten Begleitpleuritiden abgesehen, kam eine ernstere Erkrankung der Pleura kaum vor. Auch die Empyeme, die sich durch ihren schweren Verlauf und große Mortalität auszeichnen und 1918 und 1928 relativ häufig waren, waren diesmal viel seltener. Unter 77 hier beobachteten Lungenentzündungen fanden sich vier Empyeme. Es handelte sich um Frauen im Alter von 49 bis 55 Jahren. Drei Kranke erlagen dieser Komplikation.

Neben der Lungenbeteiligung war das Verhalten des Kreislaufs von ausschlaggebender Bedeutung. Oft stand der Vasomotorenkollaps im Vordergrund des klinischen Geschehens. Wir möchten folgendes Ereignis kurz anführen, das uns besonders eindrucksvoll erschien.

Eine 32-jährige Kranke, die früher nie ernstlich krank gewesen war, kam nach einer Krankheitsdauer von 6 Tagen zur Aufnahme. Bis dahin hatte sie ihre Krankheit nicht ernst genommen. Sie war pulslos, cyanotisch und zeigte Untertemperatur trotz klaren Pneumoniebefundes. Unter Strophantin gelang es, diesen Zustand zu überwinden, so daß es drei Tage später zu einem Fieberanstieg bis 39° kam. Gleichzeitig bestand neben der sehr ausgedehnten Grippepneumonie eine Schwangerschaft im sechsten Monat. Ein Elektrokardiogramm konnte wegen der Schwere des Zustandes nicht aufgenommen werden. Es wurde aber vier Wochen später nachgeholt und zeigte keine Veränderung.

Obwohl man allgemein annimmt, daß das Toxin des Grippevirus alle Körperzellen schädigen kann, so läßt sich die Wirkung auf den Herzmuskel nur sehr selten nachweisen. Wir fanden bei unseren elektrokardiographischen Untersuchungen keine Veränderungen. Das Gleiche berichtet auch Kahlstorf, der diese Fragen während der Königsberger Epidemie eingehend untersuchte.

Die Vielfältigkeit des grippösen Erscheinungsbildes wurde in früheren Epidemien noch vermehrt durch das Hinzutreten gastro-intestinaler Symptome. Wir hatten diesmal keine Gelegenheit zu eindeutigen Beobachtungen.

Nur in einem Fall tauchte der Verdacht auf, als es am 16. Krankheitstag bei noch bestehendem Husten und Schnupfen zu heftigem Erbrechen und Durchfall kam. Aber am folgenden Tag hatten die Erscheinungen schon aufgehört. Elf andere Kranke klagten zwar über Uebelkeit und Erbrechen, alle anderen gastro-intestinalen Symptome, wie Zungenbelag, Foetor ex ore, Durchfälle fehlten aber. Dagegen bestanden gleichzeitig immer sehr starke Kopfschmerzen.

In Epidemiezeiten kann es u. U. zu folgeschweren differentialdiagnostischen Schwierigkeiten kommen:

Eine Kranke wurde mit einer akuten Grippe und gleichzeitig heftigen Leibschmerzen aufgenommen. Da es bekannt ist, daß es bei einer grippösen Enterocolitis zu einer Durchwanderungsperitonitis mit all ihren Folgeerscheinungen kommen kann, wurde der Verdacht auf eine lokale Peritonitis geäußert. Erst der weitere Verlauf ließ die Diagnose einer Cholecystitis, die möglicherweise durch den Grippe-Infekt aufgeflackert war, stellen.

Der Urogenitaltraktus wurde kaum durch die Grippe beeinflußt.

Wir verfügen nur über eine Beobachtung, die sich auf eine Störung im Zuckerhaushalt erstreckt.

Eine 51-jährige Kranke, die vorher immer gesund gewesen war, kam mit einer leichten Grippe zur Aufnahme. Gleichzeitig wurde eine Zuckerausscheidung von 3,4 % festgestellt bei einem Nüchtern-Blutzucker von 197 mg%. Da die Kranke früher immer gesund gewesen war, fehlte eine Angabe über frühere Urinuntersuchungen. Aber auch anamnestisch bestand kein Anhalt

für einen schon vor diesem Grippeinfekt vorhandenen Diabetes, was der weitere Verlauf ebenfalls ergibt. Unter entsprechender Behandlung wurde die Patientin zuckerfrei und hatte, als sie das Krankenhaus verließ, einen Blutzucker von 124 mg%. Als sie nach einem Jahr wiederbestellt wurde, zeigte sich genau der gleiche Blutzuckerwert wie bei der Entlassung, ohne daß die Kranke eine vorgeschriebene Diät eingehalten hätte.

Die bekannte Verschlimmerung eines bereits bestehenden Diabetes konnten wir bei drei Kranken verfolgen. Dabei spielte das Unwissen der Patienten vielleicht die größte Rolle, wie wir es in zwei Fällen erleben konnten:

Beide Patienten, eine 34-jährige Frau und ein Mann von 33 Jahren, die seit 7 und seit 1 Jahr ihre Zuckerkrankheit kannten, ließen zu Beginn der Grippe, weil sie appetitlos waren, ihr Insulin fort, so daß der Kranke sogar in einem praekomatösen Zustand zur Aufnahme kam.

Auch in dieser Epidemie war das Zentralnervensystem deutlich beteiligt. Wir führten bei acht Patienten mit besonders starken Kopfschmerzen eine Lumbalpunktion aus. Dabei fand sich bei vier Kranken eine Druckerhöhung, in einem Fall sogar bis auf 300 mm H_2O. Hier ergab die Sektion neben anderen Anzeichen eines schweren Infektes Zeichen von Hirndruck. Bei den anderen vier Patienten war die Zellzahl etwas erhöht (dreimal bis 20/3, einmal bis 75/3).

Die Eiweißreaktion im Liquor war jedesmal negativ. Nach der Punktion waren die oft als unerträglich bezeichneten Beschwerden geschwunden, so daß die Vornahme einer solchen Druckentlastung auch einmal therapeutisch in Betracht gezogen werden könnte.

II. Therapie.

Im Schrifttum weichen die Ansichten über den Wert einer Chinin-Therapie bei Grippe, die uns in dieser Epidemie besonders interessierte, sehr voneinander ab. Dennig sagt, daß sich die Autoren, je nach ihrer Einstellung für oder wider die Chininbehandlung der Grippe, in zwei Lager

teilen lassen. Dies geht besonders klar aus der 1920 bei verschiedenen deutschen Kliniken veranstalteten Umfrage über die Behandlung der Grippe hervor:

Der prophylaktische Wert von Chiningaben wurde fast einstimmig abgelehnt. Nur Deneke und O. Müller machten die Beobachtung, „daß dreimal täglich 0,2—0,3 Chinin imstande sei, bisweilen den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder ihren Ablauf milder zu gestalten."

Auch de la Camp, Matthes und Schittenhelm sind der Ansicht, daß, wenn Chininderivate in den ersten beiden Tagen der Pneumonie gegeben werden, diese „den Verlauf zu mildern und abzukürzen scheinen". Dabei berichtet Schittenhelm aber von Fällen, wo trotz „frühzeitiger und energischer Chininbehandlung die bronchopneumonischen Herde sich vermehrten und schließlich tödlich endeten."

Diese „innere Unsicherheit der Autoren", wie es Martini bezeichnet, findet sich nun in fast allen Berichten über eine Chininbehandlung der Grippe:

Schon 1890 stellen Stintzing und Weitemeyer fest, „daß sie mit den bekannten antipyretischen Mitteln keine spezifische Wirkung gesehen hätten".

1919 sagt Alwens, „daß er kein Mittel kennen gelernt hätte, das die Ausbildung einer Pneumonie verhindern konnte".

1920 berichtete Cadbury nach einer sehr ausgedehnten Epidemie in China, daß Chinin ohne spezifischen Einfluß auf die Erkrankung geblieben war.

1929 hatte Flewelling mit einer Kombination aus Chinin, Kampfer und Terpenen gute Erfolge und empfahl es als besonders wertvolles Mittel zur Beseitigung der Pneumoniegefahr.

Während Hegler 1931 in einer Aussprache im Hamburger Aerzteverein über gute Ergebnisse mit einer Chinin-Pyramidonbehandlung berichtete, stellte er 1933 fest, daß, „obwohl die Chinintherapie in einigen Fällen befriedigende Erfolge zeigte, doch viele Grippepneumonien sehr schwer und letal verliefen, selbst bei ganz frühzeitiger Injektion".

Aus dem gleichen Jahr gibt Freund an, daß er von der Wirkung des reinen Chinins nicht überzeugt sei. Er weist besonders auf unangenehme Nebenwirkungen wie Ohrensausen hin, das schon bei Dosen unter 1 g aufgetreten war.

1931 gibt Kröber eine Behandlung mit Chinin-Pulver-Pillen „Original" an und „sah nach einer Ordination von je 8 Pillen am 1. Tag in einem (!) Fall geradezu eine Kupierung der Grippe mit schnellstem Rückgang aller katarrhalischen Erscheinungen und völliger Genesung in drei bis vier Tagen".

1935 machten Berger und Schnetz die Erfahrung, daß eine Chinininjektion eine Verkürzung der Fieberdauer, eine Beseitigung der Pneumoniegefahr und eine Beschleunigung der Rekonvaleszenz zur Folge hätte.

1936/37 veröffentlicht Schulze: „Beobachtungen über die diesjährige Grippeepidemie im Standort Flensburg und ihre Beeinflussungsmöglichkeit durch protahierte Chiningaben". Diese Untersuchung ist besonders wertvoll, da sie an einer verhältnismäßig sehr großen Zahl von über 2000 Menschen ausgeführt wurde und als weiteres günstiges Moment annähernd gleiches Alter und gleiche Lebensbedingungen hinzukamen. Danach konnte Schulze bei einer täglichen Chinindosis von 0,2 g keine Verminderung der Krankheitszahlen feststellen, wohl aber eine Abkürzung und leichteren Verlauf beobachten. Leider fehlt hier der Vergleich mit derselben Zahl Nichtbehandelter.

Zur gleichen Zeit stellt Reinwein fest, daß seines Erachtens noch nicht erwiesen ist, ob es mit Chininpräparaten gelingt, die Grippepneumonie unter allen Umständen zu verhindern. Er meint jedoch, daß „das Chinin aber das einzige Mittel ist, von dem wir uns jetzt etwas versprechen können."

So ist die Berechtigung einer Chininbehandlung bei Grippe bis heute noch nicht erwiesen. Gewiß hat Friedemann recht, als er 1920 ganz allgemein die Schwierigkeit der chemotherapeutischen Beeinflussung der Grippe betonte, da so oft Mischinfektionen auftreten, die das klinische Bild beherrschen. Aber der Hauptgrund für die Un-

einigkeit liegt, wie Martini darlegt, in der Art der Beobachtung.

Um sich über den Erfolg oder Mißerfolg einer Therapie Klarheit zu verschaffen, ist es nach unserer Ansicht erforderlich, nicht alle Kranken in gleichem Sinne zu behandeln, sondern, um überhaupt den Eigenablauf einer Erkrankung kennen zu lernen, einen Teil unbehandelt zu lassen. Diese anscheinend ganz auf der Hand liegende Bedingung ist bei der Grippe bisher nie erfüllt worden. Martini weist allerdings darauf hin, vermag aber selbst nichts Sicheres zu sagen, da er über ein zu kleines Krankengut verfügte.

Zu Beginn der Epidemie führten wir an 52 Studenten einen Versuch durch über den Wert einer Chinin-Aspirin-Prophylaxe. Von 22 Hörern des Kollegs, die über die Beobachtungsdauer täglich dreimal 0,25 Chinin hydrochloricum und 0,25 Acidum acetylosalicylicum nahmen, erkrankten 8 = 36 %. Bei den 30 ohne Prophylaxe bekamen ebenfalls 8 = 26 % eine Grippe. Eine schwere Form der Erkrankung trat bei keiner der beiden Gruppen auf.

Aus dem Ergebnis dieses Versuchs läßt sich bei aller kritischen Vorsicht zumindest nicht der Schluß ziehen, daß die Chinin-Aspirin-Prophylaxa den Ausbruch einer Grippe sicher verhindert.

Die klinische Beobachtung erstreckt sich auf 239 Kranke. Die Durchführung des Behandlungsplanes wurde durch den ziemlich kurzen Zeitraum von zwei bis drei Monaten, in dem die Grippe herrschte, allerdings erleichtert; eine Teilung der Patienten in genau gleich große Zahlen war jedoch durch ein Mißverständnis nicht gelungen. Trotzdem halten wir unsere, wenn auch relativ kleinen Zahlen für vergleichbar. Um diese Zahlenverhältnisse aber in unserer Beurteilung zu berücksichtigen, führten wir eine Berechnung der mittleren Fehler und der wahrscheinlichen Heilungsaussichten durch. Wir benutzten dazu die von Koller angegebenen Formeln, die er zur statistischen Prüfung therapeutischeer Ergebnisse herausgegeben hat.

Als Medikament wurde ein Pulver gewählt, das sich aus:

0,25 g Chinin hydrochloricum und
0,25 g Acid. acetylosalicylicum

zusammensetzte. Dieses Pulver wurde dreimal täglich gleich zu Beginn der Krankenhausbehandlung gegeben, was durchschnittlich dem vierten Krankheitstag entsprach. Die Länge der Chininmedikation betrug im Mittel 6 Tage.

Um nun aber in den Augen der Kranken eine einheitliche Behandlung durchzuführen und um etwaige psychische Komponenten auszuschließen, bekamen diejenigen, die nicht mit diesem Mittel behandelt wurden, ein aus Milchzucker bestehendes Pulver.

Die Pflege und symptomatische Behandlung mit Umschlägen, Gurgeln, Inhalieren und Kreislaufmitteln war in beiden Gruppen die gleiche.

Nach diesem Plan behandelten wir bei den leicht Grippekranken 38 mit Chinin-Aspirin, 111 ohne das Mittel. Von den schweren Grippekranken bekamen 18 Chinin und 72 blieben ohne jedes Medikament, das eine spezifische Einwirkung auf die Erkrankung haben konnte.

Zwei Fragen versuchten wir nun zu beantworten: Hat die Verbindung von Chinin-Aspirin einen Einfluß

1. auf die Dauer der leichten Grippe und
2. auf das Hinzutreten schwerer Erscheinungen?

Die Unterlagen für die Beantwortung der ersten Frage sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

I	II	III	IV	V
Eingelief. am wievielten Tag	Krankheitsdauer bei den einzelnen Kranken: mit Chinin-A in Tagen	Durchschnitt	ohne Chinin-A in Tagen	Durchschnitt
1,	10, 6, 5, 4, 4, 3, 3,	5	5, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 3, 3, 3, 3, 3,	4
2.	6, 6, 6, 6, 6	6	10, 10, 10, 9, 9, 7, 6, 6, 6, 5, 5, 5, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4,	6
3.	10, 9, 5, 5, 5, 5, 4,	6	14, 10, 9, 8, 8, 8, 8, 7, 7, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 5, 5, 5, 5, 5,	7
4.	14, 11, 10, 10, 7, 7, 5,	9	12, 11, 11, 10, 9, 9, 9, 9, 8, 8, 8, 8, 6,	9
5.	14, 8, 8, 7, 7, 7, 7, 6,	8	14, 12, 10, 9, 9, 9, 9, 9, 8, 8, 8, 8,	9
6.			14, 11, 10, 9, 9, 8, 8, 8, 7, 7,	10
7.			14, 14, 14, 13, 13, 13, 12, 12, 10, 10, 10,	12
8.			17, 14, 14, 14, 14, 14, 13, 10, 10,	13
9.	13, 13, 12, 12, 11,	12		

In Säule I bedeuten die Zahlen den Krankheitstag, an dem die Kranken eingeliefert wurden.

Säule II enthält die Krankheitsdauer der mit Chinin-Aspirin Behandelten, und

Säule III zeigt die durchschnittliche Dauer der Erkrankung.

Säule IV umfaßt die Erkrankungsdauer der Patienten, die ohne Chinin geblieben waren, und

Säule V deren Durchschnittszeit.

Als Krankheitsdauer wurde der Zeitraum vom Beginn der Erkrankung bis zur Entfieberung gewählt. Als Fehlerquelle ist jedoch die verschiedene Angabe der Patienten an welchem Tag sie sich zum erstenmal krank gefühlt haben, in Betracht zu ziehen.

Eine Wahrscheinlichkeitsrechnung, wie wir sie zur Klärung der weiteren Fragen durchführten, erübrigte sich, da zwischen den Behandelten und den Unbehandelten kein Unterschied bestand. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß, je später die Einweisung in das Krankenhaus erfolgte, umso länger die Krankheitsdauer war. Dies könnte durch

zwei Gründe seine Erklärung finden. Einmal kann es in dem Charakter der Erkrankung an sich liegen, daß sich die Grippe, bei der am 9. Tag z. B. noch eine Krankenhausaufnahme nötig war, von einer nur wenige Tage dauernden unterscheidet. Andererseits ist die Schwere der Krankheit aber noch nicht am 1. Tag vorauszusehen, so daß es bei den Kranken, die die Klinik schon in den ersten Tagen aufsuchten, vielleicht an den besseren Verhältnissen der Krankenhausbehandlung überhaupt, besonders in Bezug auf Pflege, Diät, Hygiene usw. lag. Im Hinblick auf die uns hier interessierende Chinintherapie ist aus der Berechnung der Durchschnittsdauer der Erkrankung in Säule III und IV ersichtlich, daß diese von Chinin unbeeinflußt bleibt.

Zur Klärung der zweiten Frage stellten wir zwei Gruppen von Kranken auf. Die eine Gruppe umfaßte die mit einer leichten Grippe Eingelieferten und die andere die an einer schweren Grippe Erkrankten. Beide Gruppen wurden weiter unterteilt in diejenigen, die Chinin-Aspirin bekamen, und diejenigen, die das „Scheinmedikament" erhalten hatten. Es lagen nun folgende Zahlenwerte vor:

Von 149 Kranken mit einer leichten Grippe-Erkrankung wurden 38, also etwa ein Drittel mit Chinin-Aspirin behandelt, und 111 blieben ohne dieses Mittel. Von diesen 111 nur scheinbehandelten Patienten wurden 100 ohne Hinzutreten schwerer Erscheinungen gesund. Danach besteht die Wahrscheinlichkeit einer Heilung ohne Therapie:

$$w_0 = \frac{100}{111} = 0{,}90 = 90\ \%$$

Da von 38 mit Chinin behandelten Patienten nur drei einen schweren Verlauf zeigten, so ist die Wahrscheinlichkeit, mit Chinin-Aspirin geheilt zu werden:

$$w_{Ch} = \frac{35}{38} = 0{,}94 = 94\ \%$$

Setzt man nun beide Wahrscheinlichkeitswerte in Beziehung, so ist die Differenz:

$$\text{diff.}\,(w_{Ch} - w_o) = 94\ \% - 90\ \% = 4\ \%.$$

Es würden also hiernach die Patienten, die mit Chinin-Aspirin behandelt wurden, in 4 % eher geheilt werden als die, die kein Chinin bekamen.

Aber die Berechnung des „mittleren Fehlers", der nach Koller als Maß gilt für die Größe des Schwankungsbereichs der Erfolge oder Mißerfolge einer Therapie und nach bestimmten Vorschriften zu errechnen ist, ergibt nun folgendes Resultat:

Der mittlere Fehler von w_0 heißt: σ_0

$$\sigma_0 = \sqrt{\frac{0{,}9 \times 0{,}1}{111}} = \sqrt{0{,}00081}$$

Der mittlere Fehler von w_{CH} beträgt:

$$\sigma_{Ch} = \sqrt{\frac{0{,}94 \times 0{,}06}{38}} = \sqrt{0{,}0014}$$

Der mittlere Fehler der Differenz dieser beiden Werte ergibt die Zahl:

$$\sigma \text{ diff.} = \sqrt{0{,}00081 + 0{,}0014} = \sqrt{0{,}00221} = 0{,}045$$

$$\sigma \text{ diff.} = 4{,}5\ \%.$$

Daraus geht nun klar hervor, daß die Differenz zwischen der Wahrscheinlichkeit, mit oder ohne Chinin geheilt zu werden, kleiner ist als der dreifache mittlere Fehler der Differenz:

$$\text{diff. } w_{Ch} - w_o < 3 \times \text{diff.}$$

Die zweite Gruppe, die die mit einer bereits schweren Grippe Aufgenommenen enthält, zeigt folgende Verteilung:

Von 90 Kranken bekamen 18 Chinin-Aspirin. 13 wurden gesund und 5 starben.

72 blieben „unbehandelt". Hier kamen 35 Todesfälle vor und nur 37 heilten ab.

Es ergibt sich nun folgende Berechnung:

$$w_0 = \frac{37}{72} = 0{,}51 = 51\ \%$$

$$w_{Ch} = \frac{13}{18} = 0{,}72 = 72\ \%$$

$$\text{diff.}_{(w_{Ch} - w_0)} = 72\ \% - 51\ \% = 21\ \%.$$

$$\sigma w_0 = \sqrt{\frac{0{,}51 \times 0{,}49}{72}} = \sqrt{0{,}0034}$$

$$\sigma w_{Ch} = \sqrt{\frac{0{,}72 \times 0{,}28}{18}} = \sqrt{0{,}0183}$$

$$\sigma \text{ diff.} = \sqrt{0{,}034 + 0{,}0183} = \sqrt{0{,}0217} = 0{,}14 = 14\ \%$$

$$\text{diff.}_{(w_{Ch} - w_0)} = < 3 \times \text{diff.}$$

Auch hier ist die Differenz zwischen der Wahrscheinlichkeit, mit oder ohne Chinin geheilt zu werden, kleiner als der dreifache mittlere Fehler. Das heißt also, daß es auf den Verlauf der Grippeerkrankung, ganz gleich, ob leicht oder schwer, ohne Einfluß ist, ob Chinin-Aspirin gegeben wird oder nicht..

Weiter verglichen wir die Heilungsaussichten innerhalb der verschiedenen Altersstufen. Wir unterteilten in vier Gruppen A, B, C und D.

A und B waren die leichten Grippen, die mit Chinin (A) und ohne Chinin (B) behandelt wurden. Bei den mit einer schweren Grippe eingelieferten Kranken wurden zwei Gruppen aufgestellt: Genesene und Gestorbene.

	Leichte Fälle		Schwere Fälle			
	A	B	C		D	
	behandelt	unbehand.	behandelt		unbehandelt	
			geheilt	†	geheilt	†
Durchschnittliches Lebensalter	41	38	37	61	47	60
Mittlerer Fehler des durchschnittl. Lebensalters	2	1	3	6	3	2

Es wurde nun bei allen Rubriken das Durchschnittsalter und dessen mittlerer Fehler σ berechnet.

Todesfälle gab es bei A und B nicht.

Schon ohne Berechnung war der Unterschied im Durchschnittsalter in Gruppe C deutlich, wo es sich um Patienten mit einer schwer verlaufenden Grippeerkrankung handelte. Es betrug 37 Jahre bei den Geheilten gegenüber 61 Jahren bei den Todesfällen. Um aber auch hier einen sicheren Beweis erbringen zu können, führten wir die Fehlerberechnung durch. Das Resultat ergab einen Wert, der mit der Grenze des dreifachen mittleren Fehlers übereinstimmt. Es geht aus dieser Berechnung hervor, daß die Wahrscheinlichkeit, gesund zu werden, ein Altersminimum bis zu 37 Jahren erforderte. In den Jahren zwischen 37 und 61 war eine Gesundung zweifelhaft und bei einem Alter über 61 war mit mehr Todesfällen zu rechnen. Eine noch weitgehendere Einengung des kritischen Bereiches schien uns nicht zweckmäßig. Natürlich finden sich in der Rubrik,

die den Durchschnittswert von 37 Jahren ergab, auch Altersstufen bis zu 60 Jahren, und ebenso fanden sich auch Werte zwischen 40 und 60 in der anderen Gruppe. Es kommen sicher viele Umstände in Betracht, unter die auch der Genius epidemicus gehört.

Die Gruppe D, die ohne spezifische Medikamente blieb, ergab noch klarere Werte. Verglichen wurden die Altersstufen der Kranken, die mit einer schweren Gripeerkrankung eingeliefert und geheilt wurden, und derer, die starben. Der Durchschnittswert der Geheilten betrug 47, der der Todesfälle 60. Die Berechnung nach der gleichen Methode wie zuvor geschildert zeigte in diesem Falle, daß mit einer Wahrscheinlichkeit, die größer ist als der dreifache mittlere Fehler, damit zu rechnen ist, bis zu 47 Jahren eine schwere Grippe gut zu überstehen, während jenseits der 60 die Prognose schlecht zu stellen ist.

Ein Vergleich der Todesfälle von Gruppe C und D im Hinblick auf den Wert der Chinin-Aspirintherapie erübrigte sich bei dem annähernd gleichen Durchschnittsalter von 61 und 60 Jahren.

Zusammenfassung.

1. Während der Grippe-Epidemie 1936/37 in Berlin wurden in der IV. Medizinischen Universitätsklinik 322 Grippe-Kranke behandelt. Von diesen hatten 149 eine „leichte Grippe", die nicht durch das Befallensein einzelner Organe „kompliziert" war. Die Symptome dieser reinen Form werden geschildert.

2. Nach einem kurzen Ueberblick über die in der Literatur sehr wechselnden Ansichten über die Chinintherapie der Grippe werden unsere eigenen Erfahrungen mit Chinin-Aspirin besprochen. Nach einem bestimmten Behandlungsplan erhielt zum Vergleich nur ein Teil der Kranken Chinin-Aspirin.

Zur Erfolgsbeurteilung wurden die von Koller vorgeschlagenen Formeln zur statistischen Prüfung therapeutischer Ergebnisse benutzt.

Unter Beachtung dieser methodischen Voraussetzungen ergab sich, daß Chinin weder auf die Dauer der Erkrankung noch auf das Hinzutreten schwerer Erscheinungen einen Einfluß ausübte.

Unter den Faktoren, die den Verlauf einer Grippe maßgebend beeinflussen, spielt das Lebensalter eine entscheidende Rolle.

Nach vergleichender Beobachtung an 52 Studenten ist eine Chinin-Aspirin-Prophylaxe ohne Einfluß auf das Auftreten der Grippe.

Für das Vertrauen, mir das vorliegende Thema zur Bearbeitung zu überlassen, bin ich Herrn Professor Dr. Dennig zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Assistenzarzt Dr. Becker-Freyseng danke ich herzlich für seine wertvolle und freundliche Unterstützung bei diesen Untersuchungen.

Schrifttum.

Alvens: Münch. med. Wschr. 1919, S. 914.
Berg, G. G.: Med. Welt 1933, S. 261.
Berger, W. J. Seemayer u. J. Schnetz: Münch. Med. Wschr. 1934, S. 119.
Berger u. Schnetz: Ther. Gegenw. 1935, S. 534.
Beust, A. v.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie 32, S. 94, (1920).
Cadbury: Med. sec. 97, S. 391 (1920).
Curschmann: Münch. med. Wschr. 1937, S. 1844.
Dennig: Dtsch. med. Wschr. 1937, S. 178.
Edens, E., K. Herzberg u. P. Huebschmann: Med. Klin. 1933, S. 865.
Flewelling: Med. J. a. Record New York 1929, S. 446.
Friedemann: Dtsch. med. Wschr. 1920, S. 283.
Freund, R.: Med. Welt 1933, S. 266.
Gsell, O.: Erg. Med. Bd. 17, I u. II.
Hegler, C.: Dtsch. med. Wschr. 1931, S. 1090, u. Med. Welt 1933, S. 266.
Hunzicer u. Jenny: Statistische Jahresübersicht über Bevölkerungsbewegung in Basel 1918, zitiert nach Massini.
Kahlstorf: Dtsch. med. Wschr. 1938, S. 42.
Koller, S.: „Die Prüfung therapeutischer Ergebnisse". Leipzig, J. A. Barth, 1934. (als MS).
Kröber: Münch. med. Wschr. 1931, S. 481.
Lapp, F. W. u. Wiebe, W.: Dtsch. med. Wschr. 1935, S. 1722.
Martini, P.: Münch. med. Wschr. 1933, S. 101.
— ebda. 1937, S. 1848.
— „Methodenlehre der therapeutischen Untersuchungen". Berlin, Julius Springer, 1927.
Massini, R.: Handbuch der Inneren Medizin. Verlag Julius Springer, Berlin, 1934.
Möllers, B.: Spez. Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten. Bd. II, S. 296. Herausgeg. von Kraus und Brugsch.
Natorp, W.: Dtsch. med. Wschr. 1929, S. 1377.
Ostner, R.: Neue dtsch. Klin. Bd. V, S. 344.
Reinwein: Dtsch. med. Wschr.: 1937, S. 178.
Schulze, H.: Dtsch. med. Wschr.: 1935, S. 1719.
Stintzing u. Weitemeyer: Münch. med. Wschr. 1890, S. 132.
Eine Umfrage bei deutschen Kliniken: Dtsch. med. Wschr. 1920, S. 326.
Weil, A. J.: Med. Klinik, 1929, S. 1173.

Lebenslauf.

Am 12. September 1910 wurde ich, Anneliese Plumpe, als Tochter des Diplomingenieurs Heinrich Plumpe in Essen geboren.

Mein erstes Schuljahr absolvierte ich in der Vorschule des Antoniterlyzeums in Köln, die beiden folgenden in einer Privatvorschule in Dortmund. Anschließend kam ich in das dortige Goethelyzeum, wo ich bis Untertertia blieb. Vom Winter 1924 bis Februar 1930 besuchte ich die realgymnasiale Studienanstalt in Bochum. Dort erhielt ich auch mein Reifezeugnis.

Im SS 1930 studierte ich in Greifswald, im WS 1930/31 in Innsbruck, ging im SS. 1931 nach Berlin und machte nach zwei Semestern in Rostock im Sommer dort die ärztliche Vorprüfung. Alle klinischen Semester war ich in Berlin immatrikuliert und legte daselbst im Winterhalbjahr 1935/36 das ärztliche Staatsexamen ab.

Am 1. April 1936 begann ich mein praktisches Jahr mit einer fünfmonatlichen Tätigkeit in dem pathologischen Institut des Krankenhauses Neukölln. Vom 1. Sept. bis 1. Dezember war ich auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Robert Koch-Krankenhauses tätig und kam am 1. Dezember auf die dortige 1. Innere Abteilung, wo ich seit dem Tage meiner Bestallung, am 1. April 1937, als Volontärärztin beschäftigt bin.